Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Ammoniakkonzentration im Blut und der Leberdurchblutung beim Okklusions-Ileus verschiedener Lokalisation.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelgt von

Wolfgang Zimmermann

Saarbrücken

1972

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT
DES SAARLANDES
Direktor: Prof. Dr. med. H. LÜDEKE

Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Ammoniakkonzentration im Blut und der Leberdurchblutung beim Okklusions-Ileus verschiedener Lokalisation.

INAUGURALDISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971

vorgelegt von
Wolfgang Zimmermann
geb. am 21.7.1943 in Bremen

Dekan: Prof. Dr. med. H. KULENKAMPFF
Referent: Prof. Dr. med. U. MATZANDER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung war am 26.5. 1972.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	3
	1. Pathophysiologie des Ileus	3
	2. Ammoniakstoffwechsel	11
	3. Leberdurchblutung	13
II.	FRAGESTELLUNG	14
III.	METHODIK	15
	1. Versuchsanordnung	15
	2. Durchgeführte Untersuchungen	21
IV.	ERGEBNISSE	26
	1. Ergebnisse der Ammoniakbestimmung	26
	2. Ergebnisse der Leberdurchblutungsmessung	40
V.	BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	43
	1. Besprechung der Ergebnisse der Ammoniakbestimmung	43
	2. Besprechung der Ergebnisse der Leberdurchblutungsmessung	52
	3. Schlußfolgerungen hinsichtlich der Entgiftungsfunktion der Leber beim Okklusions-Ileus.	55
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	57
VII.	SCHRIFTTUM	62

I. EINLEITUNG

1. Pathophysiologie des Ileus.

Unter dem Begriff des Ileus faßt man eine Reihe von Krankheitsbildern zusammen, deren kennzeichnendes gemeinsames Merkmal die Störung der Darmpassage ist. Unbehandelt entwickelt sich aus dieser Wegstörung des Darms ein schweres Krankheitsbild, welches die Kliniker als Intoxikation zu bezeichnen pflegen, ohne daß sie sich jedoch bis heute über dessen Ursachen völlig im klaren sind. Schließlich kommt es zu präfinal komatösen Zuständen und zum Tode infolge eines vollständigen Kreislaufzusammenbruchs.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Ursachen für diesen deletären Verlauf aufzuklären. Aus den zum Teil widersprüchlichen Forschungsergebnissen lassen sich folgende Theorien herauskristallisieren (51):

a. Mechanische Überdehnungstheorie.
b. Reflextheorie.
c. Bakterielle und Bakterientoxintheorien.
d. Theorie der enterogenen Autointoxikation.

WANGENSTEEN (58) gilt als der Verfechter der mechanischen Überdehnungstheorie. Nach seinen Erfahrungen bleibt allerdings beim hohen Dünndarmverschluß eine stärkere Überdehnung der Darmwand aus, da durch frühzeitiges und häufiges Erbrechen der Darm entlastet wird. Während hier also hochgradige Wasser- und Elektrolytverluste im Vordergrund stehen, erreicht der Darminnendruck lediglich Werte um 10 bis 14 cm Wasser. Anders beim tiefen Dünndarm- oder beim Dickdarmileus. Hier werden für den Darminnendruck Werte zwischen 25 und über 50 cm Wasser registriert, Werte also, die den Venendruck in der Darmwand zum Teil beträchtlich überschreiten.

Die Druckerhöhung kommt zustande durch Anstauung von Flüssigkeit und Gasen (33, 58) oral des Verschlusses, da die Sekretion von Verdauungssäften weitergeht oder sogar gesteigert ist, während die Resorption gestört ist. Der gesteigerte Innendruck führt zu einer venösen Stauung bei ungehindertem arteriellen Zufluß. Daraus resultiert ein zusätzlicher großer Flüssigkeitsverlust in die Darmwand als Oedemflüssigkeit. Die so entstandene

Unterbrechung des intestinalen Flüssigkeits- und Mineralkreislaufes führt zu den bekannten schweren Störungen der Blutchemie. In diesem Stadium ist die Vitalität der überdehnten und hypoxischen (56) Darmwand von entscheidender Bedeutung (58). Erst ihr Absterben ermöglicht eine Durchwanderung von Bakterien und Toxinen und damit auch deren transperitoneale Resorption (7, 27, 53, 58).

BRAUN und BORUTTAU (11) äußerten bereits 1908 die Ansicht, daß von der Verschlußstelle zentripetale Reflexe ausgingen, die zu einer Dauerstimulation und schließlichen Schädigung vegetativer Zentren führen sollten. In neuerer Zeit konnte REIFFERSCHEID (44) einen von der Verschlußstelle ausgehenden viscero-visceralen Reflex nachweisen, dessen Leitungsbahn der N. splanchnicus ist. Es kommt zu einer übersteigerten sympathotonen Abwehrregulation, die sich in Darmstillstand, Meteorismus, Tachykardie, Blutzuckeranstieg, Oligurie, Demineralisation und Dehydratation manifestiert (19, 45). Erst in diesem Stadium sollen auch andere Mechanismen wie Überdehnung und Toxine zusätzlich zum Tragen kommen.

REIFFERSCHEID (47) stützt seine Auffassung durch den Nachweis, daß infolge vermehrter Aldosteronausschüttung beim dynamischen Ileus der Kaliumgehalt der Darmwand um 2o % vermindert ist, und daß es ihm gelang, durch Gabe von Aldosteronantagonisten und Antiadrenergica die Darmparalyse zu beseitigen.

Bakterien und deren Toxinen wird ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Ileus-Krankheit zugeschrieben. BORNSIDE und Mitarb. (1o) wiesen im strangulierten Darm eine starke Erhöhung der Keimzahlen nach. In der Peritonealflüssigkeit wurden ebenfalls steigende Keimzahlen gefunden, und nach 20 Stunden waren bereits 50 % der Blutkulturen positiv. Diese und andere Autoren konnten Clostridien-Exotoxine im Inhalt der strangulierten Darmschlinge, teilweise aber auch in Blut und Lymphe nachweisen (10, 34). Dagegen machten es HAEREM und Mitarb. (26, 27) durch ihre Versuche unwahrscheinlich, daß solche Toxine für die Ileus-Intoxikation verantwortlich sind. Vielmehr wird von den meisten Autoren die Rolle der Endotoxine gramnegativer Keime betont (4, 13, 17, 50).

Hier ergeben sich wichtige Beziehungen zu den verschiedenen Schockformen. Auf die Ähnlichkeit des Kreislaufverfalls beim Ileus und bei langsamer Entblutung haben bereits BRAUN und WORTMANN (12) hingewiesen. In jüngster Zeit kam STAIB (5o) zu ähnlichen Ergebnissen. In der modernen Schockforschung wird die Rolle des Endotoxins für die Aufrechterhaltung und schließliche Irreversibilität des Schocks lebhaft diskutiert (4, 21, 23, 36). Dabei kommt dem im Schock frühzeitig ischämischen Darm eine besondere Bedeutung zu (1, 24). Alle genannten Befunde erhalten ihr Gewicht durch die Tatsache, daß Antibiotica den Verlauf des Ileus erheblich zu mildern vermögen (4, 15, 16, 4o, 43) und daß die isolierte Durchströmung des Darms eine Schutzwirkung im Schock zeigt (36).

Die Theorie der enterogenen Autointoxikation setzt voraus, daß im Ileus-Darm vermehrt Toxine gebildet und auch resorbiert werden. Sie müssen also auch im Blut in wirksamer Konzentration nachweisbar sein (15). Zur Frage der Resorption des Ileus-Darms liegen sehr gegensätzliche Ergebnisse vor. Die Skala reicht von stark vermindert (11, 27, 33, 58) über annähernd

normal (32) bis gesteigert (44). Jedenfalls kann man wohl davon ausgehen, daß eine Resorption stattfindet.

Als Toxine kommen Substanzen aus dem Eiweißstoffwechsel in Frage, vor allem die Phenol-Indol-Körper, aber auch biogene Amine und Ammoniak. BIEBL (9) konnte nachweisen, daß die beim Ileus anfallenden Mengen an Phenol-Indol-Körpern bei weitem nicht zu einer Vergiftung des Gesamtorganismus ausreichen. Allenfalls im Terminalstadium, wenn sich bereits eine Niereninsuffizienz ausgebildet hat, können diese Substanzen eine Bedeutung erlangen (5). Auch andere Substanzen wurden als toxisches Agens vermutet, so etwa ein abnormes Hämin-Pigment (18) oder Lysozym (35).

Der Inhalt des Verschlußdarms wurde von verschiedenen Untersuchern zum Teil als toxisch beschrieben (29) oder nicht toxischer als der des Normaldarms gefunden (11). Über die Toxizität des Blutes von Ileus-Tieren werden ebenfalls widersprüchliche Angaben gemacht. Eine solche wird teils verneint (11, 14), teils auch wieder nachgewiesen (31). ALLGÖWER und GRUBER (1) fanden eine toxische Substanz in der

ischämischen Darmwand. Möglicherweise ebenfalls aus der Darmwand stammt ein toxizitätsverstärkender Faktor, der aus der Peritonealflüssigkeit von Tieren im Strangulations-Ileus isoliert wurde und die Toxizität eben dieser Flüssigkeit erheblich zu steigern vermochte (2, 3).

Über flüchtige Basen im Darminhalt von Ileus-Tieren berichten HIBBARD und KREMEN (28). Diese bestanden zur Hälfte aus Ammoniak. Es bestand allerdings keine strenge Korrelation zwischen der Verschlußdauer und dem Allgemeinzustand der Tiere einerseits und dem Gehalt des Darms an flüchtigen Basen andererseits. Allerdings konnte bei sonst gesunden Versuchstieren eine tödliche Vergiftung ausgelöst werden, wenn ihnen das die Basen enthaltende Destillat in eine Darmschlinge eingebracht wurde. Voraussetzung war, daß der Darminhalt stark alkalinisiert wurde, wodurch die Resorption offenbar begünstigt wurde. Die Autoren weisen darauf hin, daß auch beim Ileus der Darminhalt häufig stark basisch reagiert.

MANSBERGER und Mitarbeiter (37) beobachteten beim experimentellen Strangulations-Ileus einen Anstieg der Ammoniak-Konzentration zunächst im portalen, später

auch im peripheren Blut. Dieser konnte durch antibiotische Vorbehandlung verhindert werden. Adäquate Infusionstherapie mit Vollblut und Elektrolytlösungen vermochte den Anstieg von Ammoniak im peripheren Blut bis ins präfinale Stadium hinauszuzögern, was darauf hindeutet, daß die Leber bei guten Kreislaufverhältnissen sehr lange ihre Entgiftungsfunktion aufrecht erhalten kann. Nach Ansicht der Autoren ist der Ammoniakanstieg nicht verantwortlich für den sich entwickelnden Schockzustand. Sie halten ihn aber für eine Teilursache des komatösen Zustandsbildes im Endstadium der Ileus-Krankheit.

In der Behandlung des Ileus hat sich neben dem Ausgleich des Elektrolyt- und Wasserhaushalts die möglichst frühzeitige und vollständige Dekompression des Darms durchgesetzt (6, 33, 58). Sofern eine Dekompression bereits auf andere Weise herbeigeführt werden konnte, muß selbstverständlich baldmöglichst die chirurgische Intervention zur definitiven Beseitigung des Passagehindernisses folgen (46).

2. Ammoniakstoffwechsel

Ammoniak entsteht physiologischerweise in jeder Körperzelle durch eine Reihe von Prozessen. Quantitativ bei weitem am wichtigsten ist aber die Bildung im Intestinaltrakt (25). Die Ammoniakkonzentration in der Pfortader ist zu jeder Zeit wesentlich höher als im übrigen Kreislauf (22, 41). An der Ammoniakbildung im Darm sind im wesentlichen drei biochemische Vorgänge beteiligt:

a. Die Zersetzung der Nahrungsproteine durch die Aktivität bakterieller Ureasen (8, 25).

b. Die Zersetzung des Blutharnstoffs, der in den Verdauungstrakt diffundiert, ebenfalls unter dem Einfluß bakterieller Ureasen. Etwa 20 % des endogen produzierten Harnstoffs unterliegen auf diese Weise einem entero-hepatischen Kreislauf (57).

c. Die Desaminierung von Aminosäuren durch körpereigene Fermente im Darm.

Der mit dem Pfortaderblut anflutende Ammoniak wird von der gesunden Leber entgiftet. Bereits bei einmaliger Leberpassage wird das Pfortaderblut weit-

gehend von Ammoniak befreit, so daß dessen Konzentration in der Lebervene erheblich niedriger liegt (8, 41). In der Leber wird der Ammoniak in den Harnstoff-Zyklus eingeschleust. Die Harnstoffsynthese ist ein energieverbrauchender Vorgang und damit abhängig von der Sauerstoffversorgung der Leberzelle oder, anders ausgedrückt, von der Leberdurchblutung. Die Ammoniak-Elimination über Nieren und Lungen spielt demgegenüber eine untergeordnete Rolle (25, 48).

Die Giftigkeit von Ammoniak bei vermehrter Anflutung in den peripheren Gefäßen beruht auf seiner Interferenz mit dem Gehirnstoffwechsel (8, 25, 49). Es gibt im Gehirn zwei Enzyme, die den Ammoniakeinbau ermöglichen: Glutamin-Synthetase und Glutamat-Dehydrogenase. Aus Ammoniak und Glutaminsäure wird Glutamin synthetisiert. Um genügend Glutaminsäure bereitzustellen, muß diese aus α-Ketoglutarat vermehrt gebildet werden. Damit wird dem Citrat-Zyklus ein wichtiges Glied entzogen. Im ammoniakinduzierten Koma ist dementsprechend bei unveränderter Hirndurchblutung die Sauerstoffaufnahme des Gehirns vermindert, Brenztraubensäure und Glutamin sind im Liquor vermehrt nachweisbar (8, 48).

3. Leberdurchblutung.

Die Leber speist ihre Durchblutung bekanntlich aus zwei Quellen, der Leberarterie und der Pfortader. Der Anteil an der Gesamtdurchblutung wird mit 2 : 1 (2o) bis 3 : 1 (54) zugunsten der Pfortader angegeben. Bei Drosselung des Pfortaderblutstroms kann das Strömungsdefizit nur teilweise durch kompensatorisch gesteigerten Blutfluß in der A. hepatica ausgeglichen werden und umgekehrt (20, 39).

Bei Erhöhung des Darminnendrucks kommt es zu einer Verminderung des Blutstromzeitvolumens in der A. mesenterica superior und damit auch zu einer Verminderung des Pfortaderblutstroms (32). Demnach ist beim Ileus damit zu rechnen, daß die Blutzufuhr zur Leber pfortaderseitig gedrosselt und daß möglicherweise auch die Gesamtdurchblutung der Leber vermindert wird. Die Folge wäre eine herabgesetzte Entgiftungsleistung der Leber. MATZANDER und SCHÖNDORF (38) konnten die große Bedeutung des portalen Durchströmungsanteils für die Entgiftung des Ammoniaks in der Leber aufzeigen.

II. FRAGESTELLUNG

1. Kommt es im Verlauf eines Okklusions-Ileus zu einer vermehrten Anflutung von Ammoniak in der Pfortader ?

2. Ist ein Ansteigen der Ammoniakkonzentration im peripheren Blut und gegebenenfalls eine arteriovenöse Differenz nachweisbar ?

3. Besteht eine Beziehung zwischen der Höhe der Ammoniakkonzentration im portalen und peripheren Blut und der Verschlußlokalisation ?

4. Kann beim Dickdarm-Ileus durch Anlegen einer hohen und einer tiefen Dickdarmfistel und Spülung des Dickdarms mit Ringer-Lösung ein Effekt auf die Ammoniakkonzentration erzielt werden ?

5. Ist beim Okklusions-Ileus die Leberdurchblutung vermindert und besteht gegebenenfalls eine Abhängigkeit von der Verschlußlokalisation ?

6. Ergeben sich Hinweise auf eine gestörte Entgiftungsfunktion der Leber als Folge eines Okklusions-Ileus ?

III. METHODIK

1. Versuchsanordnung.

Für die Versuche wurden 85 ausgewachsene Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 2.500 bis 3.500 g herangezogen. Sie wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe I:

15 Tiere dienten als Kontrollen zur Bestimmung der Normalwerte der Ammoniakkonzentration im Blut der Pfortader, V. cava inferior (peripher von der Einmündung der Nierenvenen) und der Aorta. In Narkose wurde von einem großen rechtsseitigen Längsschnitt aus die Bauchhöhle eröffnet. Nach Darstellung der Gefäße wurde Blut durch direkte Punktion in der genannten Reihenfolge gewonnen.

Gruppe II:

Bei 18 Tieren wurde ein tiefsitzender Dünndarm-Ileus angelegt. In Narkose wurde unter sterilen

Kautelen von einem rechtsseitigen Querschnitt aus der ileo-coecale Übergang dargestellt. 10 cm oral davon wurde unter Schonung der Mesenterialgefäße ein dicker Supramid-Faden um das Ileum geschlungen und so geknüpft, daß das Lumen sicher verschlossen, eine Durchschnürung dagegen vermieden wurde. Wundverschluß mittels durchgreifender Bauchwandnähte und Hautnähte.

Nach 66 Stunden, während derer die Tiere freien Zugang zu Wasser und Futter hatten, wurde von den Tieren, wie bei der Gruppe I beschrieben, Blut zur Ammoniakbestimmung entnommen. Gleichzeitig wurde die Ileum-Okklusion kontrolliert.

Die Versuchsdauer von 66 Stunden war auf Grund von Vorversuchen festgelegt worden, die erwarten ließen, daß der größte Teil der Tiere sie überleben würden. Es handelt sich dabei um die maximale noch vertretbare Okklusionsdauer.

Gruppe III:

Bei 15 Tieren wurde ein Dickdarm-Ileus angelegt. In Narkose wurde der Anus mittels einer Tabaksbeutelnaht aus kräftigem Mersilen verschlossen.

Nach einer Okklusionsdauer von 66 Stunden mit freiem Zugang zu Wasser und Futter Blutentnahme zur Ammoniakbestimmung, wie bei der Gruppe I beschrieben. Gleichzeitig Kontrolle der Anal-Okklusion.

Gruppe IV:

Die 10 Tiere dieser Gruppe wurden in Narkose unter sterilen Kautelen von einem rechtsseitigen Querschnitt aus laparotomiert. Nach Darstellung des am weitesten oral gelegenen Colonanteils wurde in diesen eine Magensonde Char. 14 nach Art einer Witzel-Fistel eingenäht. Anschließend wurde auf gleiche Weise eine Sonde in das unterste Sigma eingenäht. Die Sonden wurden aus dem lateralen Wundwinkel herausgeleitet, subcutan zum Rücken durchgezogen und hier durch eine Hautinzision herausgezogen und fixiert. Die Sonden wurden markiert und verschlossen. Wundverschluß mittels durchgreifender Bauchwandnähte und Hautnähte. Zum Abschluß wurde wie bei den Tieren der Gruppe III ein Dickdarm-Ileus durch Verschluß des Anus mittels Tabaksbeutelnaht angelegt.

Während der 66-stündigen Versuchsdauer wurde bei jedem Tier viermal eine Dickdarmspülung mit je 250 ml einer angewärmten Ringer-Lösung durchgeführt. Dabei erwies es sich als unmöglich, die Spüllösung wie vorgesehen in die orale Sonde hinein- und aus der aboralen Sonde herauslaufen zu lassen. Es mußte vielmehr durch beide Sonden hin- und hergespült werden. Danach wurden die Sonden jeweils wieder sorgfältig verschlossen. Zwischenzeitlich hatten die Tiere freien Zugang zu Wasser und Futter. Nach Ablauf von 66 Stunden Blutentnahme zur Ammoniakbestimmung, wie bei der Gruppe I beschrieben. Gleichzeitig Kontrolle der Anal-Okklusion.

Gruppe V:

Die 11 Tiere dieser Gruppe dienten als Kontrolltiere zur Festlegung der Normalwerte für die Leberdurchblutung. Die Messung der Leberdurchblutung erfolgte in Narkose.

Gruppe VI:

Bei 6 Tieren wurde nach der gleichen Methode wie bei der Gruppe II ein tiefsitzender Dünndarm-Ileus angelegt. Nach 66 Stunden Messung der Leber-

durchblutung in Narkose und gleichzeitige Kontrolle der Dünndarm-Okklusion.

Gruppe VII:

Anlegen eines Dickdarm-Ileus wie bei der Gruppe III bei 10 Tieren. Messung der Leberdurchblutung in Narkose nach 66 Stunden bei gleichzeitiger Kontrolle der Anal-Okklusion.

Die angegebene Anzahl von Tieren bezieht sich jeweils nur auf diejenigen Tiere, welche die gesamte Versuchsdauer überlebt haben und ausgewertet werden konnten. Es sei bereits hier erwähnt, daß insgesamt eine weitaus größere Zahl von Tieren erforderlich war. In der Gruppe IV beispielsweise starben etwa 2/3 aller Tiere vorzeitig, sämtlich infolge Dickdarm-Perforation im Bereich der Fisteln mit nachfolgender eitriger Peritonitis, soweit sich eine solche überhaupt noch entwickeln konnte. In den Gruppen II und VI erlebte immerhin 1/3 der Tiere nicht das Ende des Versuchs. Bei der Sektion fand sich nur ausnahmsweise eine fibrinös-eitrige Peritonitis ohne Perforation. In den weitaus meisten

Fällen mußte wegen Fehlens anderer augenfälliger Befunde die Ileus-Krankheit selbst als Todesursache angenommen werden. Aus den Gruppen III und VII überlebten dagegen fast alle Tiere die Versuchsdauer. Ihr Allgemeinzustand war durchweg besser als derjenige bei den Tieren aus den Gruppen II und VI.

Alle Tiere standen unter vergleichbaren Versuchsbedingungen. Die Narkose wurde in einem halboffenen System mit einem Halothan-Lachgas-Sauerstoff-Gemisch durchgeführt. Abweichend von den übrigen Gruppen wurde bei den Tieren der Gruppen V bis VII vor Beginn der Leberdurchblutungsmessung ein feiner Polyäthylen-Katheter in eine V.femoràlis eingeführt und bis in die V. cava inferior vorgeschoben, um eine kontinuierliche Blutentnahme sicherzustellen.

2. Durchgeführte Untersuchungen.

a. Ammoniakbestimmung.

Die Bestimmung des Ammoniak wurde nach der Methode von SCHMIDT und SCHWARZ (49) durchgeführt, einer Modifikation der von KIRSTEN und Mitarbeitern (30) angegebenen enzymatischen Mikrobestimmung. Es handelt sich hierbei um eine spezifische und äußerst empfindliche Methode. Das Prinzip der Bestimmung ist folgendes:
In Gegenwart von Ammoniumionen und reduziertem Nicotinamid-Adenosin-Dinucleotid (NAD-H) wird α-Ketoglutarat unter dem Einfluß der Glutamat-Dehydrogenase in Glutamat überführt. Dabei wird NAD-H oxydiert. Das entstehende Nicotinamid-Adenosin-Dinucleotid (NAD) ist somit proportional der Ammoniakkonzentration. Im Gegensatz zur oxydierten weist die reduzierte Form ein charakteristisches Absorptionsband mit einem Maximum bei 365 nm auf. Im Verlauf der geschilderten Reaktion wird also ein Extinktionsabfall eintreten, der wiederum der Ammoniakkonzentration proportional ist.

Folgende Reagentien kamen zur Anwendung:

1. Tris-Puffer 0,2 M pH 7,6,
   hergestellt aus 0,8 M Tris-Puffer sowie 0,8 M HCl 9,68 g Tris/100 ml.
   Um einen pH-Wert von 7,6 zu erreichen, werden 50 ml Tris und 38,4 ml HCl mit H_2O ad 200 ml aufgefüllt.

2. α-Ketoglutarat 0,08 M, hergestellt aus α-Ketoglutarsäure 116,8 mg/10 ml (mit ca. 1,6 ml 1n NaOH auf pH 7 bringen).

3. NAD-H 0,3 M
   20 mg/ml (in 1 % $NaHCO_3$ lösen).

4. Glutamatdehydrogenase 20 mg/2 ml (muß unbedingt frei von Ammoniumionen sein).

5. K_3PO_4 x 3 H_2O 0,25 M
   6,65 g/100 ml.

6. Trichloressigsäure 10 %.

Herstellung des Testgemisches:

29 ml Tris 0,2 M pH 7,6
2 ml α - Ketoglutarat 0,08 M pH 7,
0,6 ml NAD-H 0,3 M.

Praktisches Vorgehen:

2 ml heparinisiertes Vollblut (0,05 ml Li[illegible]min) wurden mit 2 ml eisgekühlter Trichloressigsäure versetzt und nach gründlicher Durchmischung [illegible]0 Minuten bei 3000 g in einem Kühlraum zentr[illegible]fugiert. Von dem so enteiweißten Überstand wurde 1 ml mit 1 ml K_3PO_4-Lösung neutralisiert. Von diesem Gemisch wurde 1 ml zusammen mit 1,5 ml Testgemisch in eine 10 mm-Cuvette gegeben und der Stillstand der Extinktion abgewartet. Nun wurden 0,04 ml Glutamatdehydrogenase sorgfältig in den Ansatz eingerührt und nach 30 Minuten erneut die Extinktion abgelesen. Es wurde jeweils eine Doppelbestimmung mit Blindwert, wobei anstatt Blut Aqua bidest. wie vorbeschrieben behandelt wurde, durchgeführt. Die gefundenen Extinktionswerte wurden in folgende Berechnung eingesetzt:

$$\frac{\Delta E \times \text{Volumen} \times \text{Molekulargewicht von } NH_4^+}{\text{Extinktionskoeffizient}}$$

$$= \frac{\Delta E \times 2{,}54 \times 18}{3{,}3} = \Delta E \times 13{,}85 = \mu g\ NH_4^+ \text{ / Testansatz}$$

Der Testansatz entsprach einem Einsatz von o,25 ml Vollblut. Der errechnete Wert mußte deshalb noch mit 400 multipliziert werden, um die Konzentration in µg NH_4 / 100 ml Vollblut bzw. µg % anzugeben. Der endgültige

Einzelwert wurde als Mittelwert der Doppelbestimmung abzüglich des Blindwertes ermittelt.

b. Messung der Leberdurchblutung.

Die Messung der Leberdurchblutung wurde indirekt mit radioaktivem, kolloidalen Gold (Au^{198}) durchgeführt. Dieses wird nach intravenöser Injektion fast elektiv von den Kupffer'schen Sternzellen der Leber und nur geringfügig in der Milz aufgenommen. Da Leber und Milz in Reihe geschaltet sind und bereits bei einmaliger Blutpassage praktisch alles kolloidal gelöste Gold eliminieren, während andererseits das übrige RES nur ganz geringe Mengen Au^{198} phagocytiert, ist die Abklingrate direkt proportional dem Blutdurchfluß durch die Leber.

Der Abfall der Strahlungsintensität im Blut erfolgt in den ersten 20 bis 25 Minuten exponentiell. Dadurch ist es möglich, zeichnerisch denjenigen Zeitpunkt zu bestimmen, zu dem sich noch 10 % des injizierten Au^{198} in der Blutbahn befinden. Die Zeit von der Injektion bis zu diesem Zeitpunkt wird als T_{10}-Zeit bezeichnet. Sie ist umgekehrt proportional der Leberdurchblutung. Die Grundlagen

dieser Methode wurden von NEUMAYR und Mitarbeitern sowie VETTER und Mitarbeitern erarbeitet (42, 55).

Praktisch wurde so vorgegangen, daß bei den Tieren der Gruppen V bis VII zunächst über eine V. femoralis ein Polyvinylkatheter in die V. cava inferior vorgeschoben wurde, um eine sichere fortlaufende Blutentnahme zu gewährleisten. Sodann wurde eine Dosis von jeweils 10 mC Au^{198} in eine Ohrvene injiziert und nach 2, 4, 6, 8, 10 und 12 Minuten jeweils 1 ml Blut zur Bestimmung der Radioaktivität aus dem Cava-Katheter entnommen. Die Messung der Impulse / ml Blut / Minute wurde in einem Scintillationszähler vorgenommen. Von den ermittelten Werten wurde der jeweilige Tagesblindwert abgezogen. Die T_{10}-Zeiten wurden zeichnerisch bestimmt. Sie wurden als Maß für die Leberdurchblutung herangezogen.

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der Ammoniakbestimmung.

a. Als Normalwerte für die Ammoniakkonzentration im Blut bei der Kontroll-Gruppe (Gruppe I) wurden im Durchschnitt die folgenden Werte ermittelt (Abb. 1, Tab. 1):

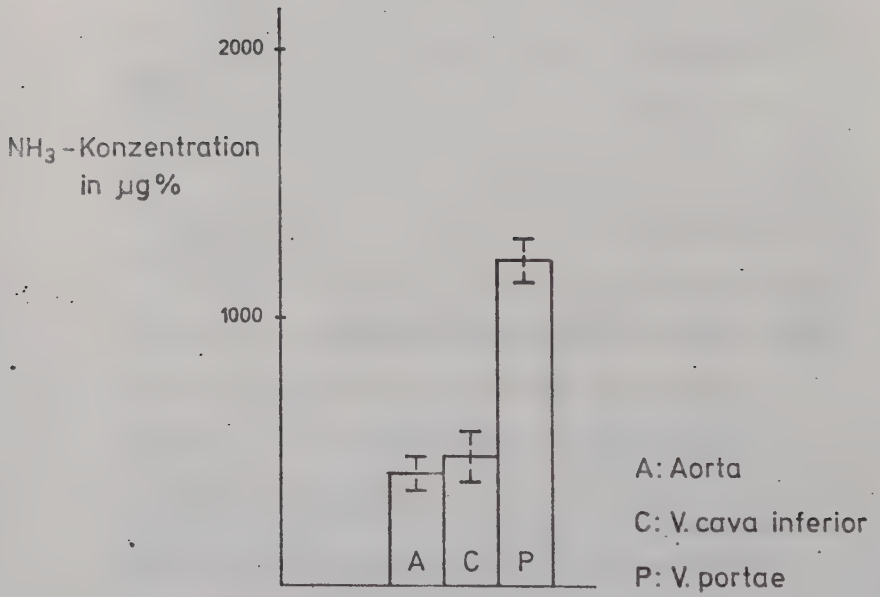

Abb. 1: Durchschnittliche Ammoniakkonzentrationen der Gruppe I.

Im Aortenblut 419 µg % ± 59.
Im Blut der V. cava inferior 477 µg % ± 9o.
Im Pfortaderblut 1211 µg % ± 79.

Arterielle und venöse Ammoniakkonzentration liegen auf etwa dem gleichen Niveau. Obwohl der venöse Wert rund 60 ug % über dem arteriellen liegt, ist diese Differenz bei der großen Streuung der Einzelwerte (Tab. 1) nicht signifikant. Dagegen ist die portale Ammoniakkonzentration mehr als doppelt so hoch wie die periphere.

b. Nach 66-stündiger tiefer Dünndarm-Okklusion (Gruppe II) erreicht die durchschnittliche Ammoniakkonzentration folgende Werte (Abb. 2, Tab. 1):

Im Aortenblut 865 µg % ± 304.
Im Blut der V. cava inferior 547 µg % ± 68.
Im Pfortaderblut 3624 µg % ± 254.

Es ist also vor allem der Pfortaderwert stark, auf etwa das Dreifache der Norm, angestiegen. Der arterielle Wert zeigt ebenfalls einen deutlichen Anstieg auf etwa das Doppelte der Norm, wobei aller-

Ammoniak-Konzentration (µg %)																				
Tier-Gruppe	Gefäß	Einzelwerte																		Mittelwert
Kontroll-Gruppe	Aorta	350	455	277	266	189	175	69	66	596	676	679	674	588	616	604				419 ± 59
	V. cava inf.	130	283	235	182	235	169	156	147	593	737	737	685	821	760	1288				477 ± 90
	V. portae	1021	1254	1412	1644	978	1505	856	670	1295	1267	1790	868	1123	1358	1125				1211 ± 79
Dünndarm-Ileus	Aorta	-	150	402	347	765	821	194	1254	551	1308	4955	502	377	726	-	-	339	277	865 ± 304
	V. cava inf.	-	-	211	783	538	826	230	455	454	1068	737	493	550	532	238	1013	325	255	547 ± 68
	V. portae	3775	3770	2110	3235	3485	3415	4091	4470	4643	4770	4733	3265	2870	3245	4753	3175	4800	625	3624 ± 254
Dickdarm-Ileus	Aorta	347	218	366	297	136	160	249	410	679	585	822	256	330	291	258				360 ± 50
	V. cava inf.	400	250	755	238	139	197	216	449	524	803	1101	372	244	419	212				421 ± 70
	V. portae	3227	1255	4070	1954	1754	1150	2302	2960	1657	1180	2294	991	1045	1313	684				1856 ± 247
Dickdarm-Ileus mit Fistel und Spülung	Aorta	424	167	134	147	-	405	-	122	155	308									233 ± 45
	V. cava inf.	521	222	217	131	200	353	366	83	180	245									252 ± 41
	V. portae	1517	650	864	283	597	1298	1487	405	630	705									844 ± 139

Tabelle 1: Ammoniakkonzentration bei den verschiedenen Ileus-Formen.

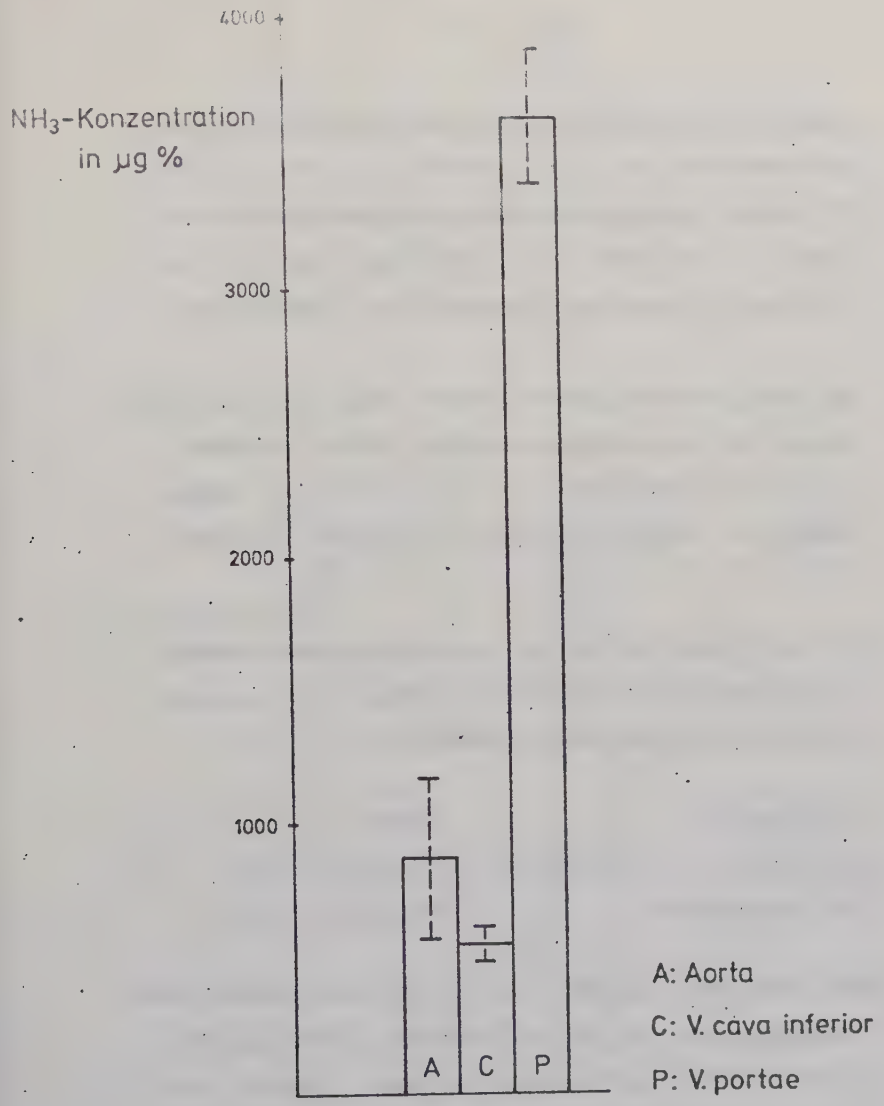

Abb. 2: Durchschnittliche Ammoniakkonzentrationen der Gruppe II.

dings die Streuung der Einzelwerte außerordentlich groß ist (Tab. 1).
Die venöse Konzentration steigt nur mäßig an und liegt deutlich unter der arteriellen, doch ist die Differenz wiederum statistisch nicht signifikant.

Wie schon bei der Kontrollgruppe liegt auch in dieser Gruppe die Ammoniakkonzentration in der Pfortader weit über derjenigen in der Peripherie. Der Unterschied ist sogar noch wesentlich größer geworden.

c. Bei den Tieren mit tiefer Dickdarm-Okklusion von 66 Stunden Dauer (Gruppe III) finden sich folgende mittlere Ammoniakkonzentrationen (Abb. 3, Tab. 1):

Im Aortenblut	360 µg % ± 5o.
Im Blut der V. cava inferior	421 µg % ± 7o.
Im Pfortaderblut	1856 µg % ± 247.

Die Werte im peripheren Blut entsprechen demnach etwa denjenigen bei der Kontroll-Gruppe, liegen allerdings im Mittel geringfügig darunter. Wie bei jener ist die arterielle Konzentration im Mittel etwas geringer als die venöse, was statistisch aber wiederum nicht signifikant ist. Die portale Ammoniakkonzentration

zeigt einen deutlichen Anstieg über die Norm, so daß ein erhöhter Pfortaderwert normalen Werten in der Peripherie gegenüber steht.

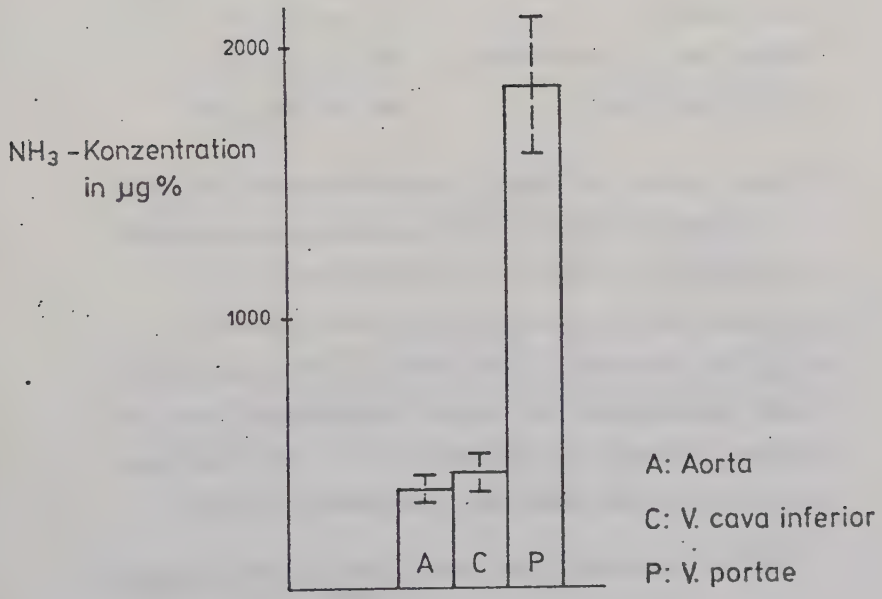

Abb. 3: Durchschnittliche Ammoniakkonzentrationen der Gruppe III.

d. Bei den Tieren der Gruppe IV wurde eine tiefe Dickdarm-Okklusion angelegt und während der 66-stündigen Versuchsdauer viermal eine Dickdarmspülung durch zwei Dickdarmfisteln mit je 250 ml Ringer-Lösung durchgeführt. Am Ende der Versuchsdauer wurden folgende Ammoniakkonzentrationen ermittelt (Abb. 4, Tab. 1):

Im Aortenblut	233 µg % ± 45.
Im Blut der V. cava inferior	252 µg % ± 41.
Im Pfortaderblut	844 µg % ± 139.

Es zeigt sich, daß sowohl in der Pfortader als auch im peripheren Blut die durchschnittlichen Ammoniakkonzentrationen unter den Normalwerten liegen. Dabei ist die Relation der Werte untereinander weitgehend erhalten. Die arterielle Konzentration liegt geringfügig, aber nicht signifikant, unter der venösen, während die Konzentration in der Pfortader gut die dreifache Höhe der peripheren erreicht.

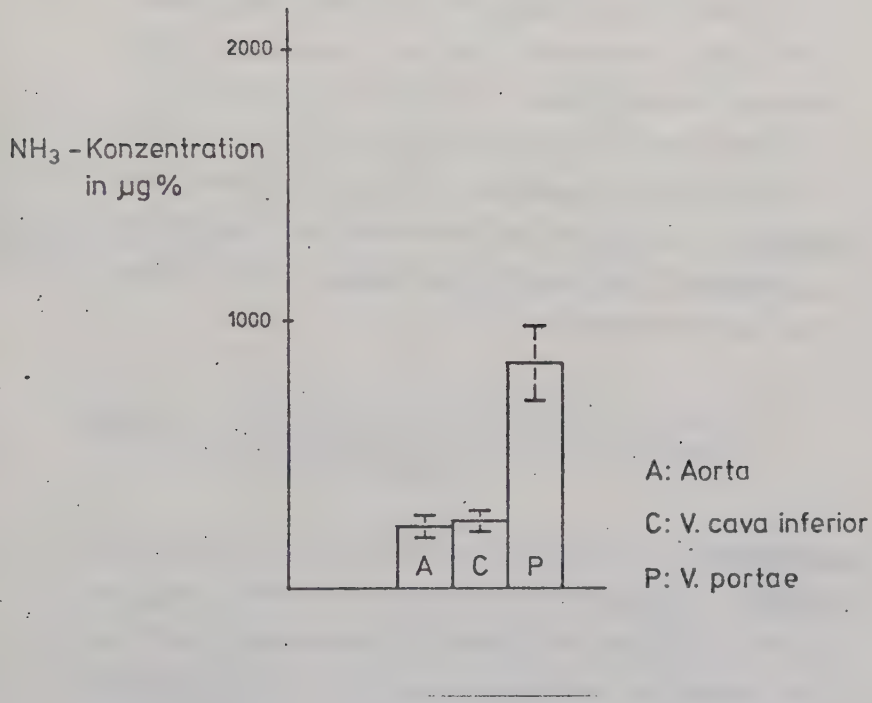

Abb. 4: Durchschnittliche Ammoniakkonzentrationen der Gruppe IV.

a. Vergleicht man die mittleren arteriellen Ammoniakkonzentrationen miteinander (Abb. 5, Tab. 2), so findet man nur beim Dickdarm-Ileus (Gruppe III) keine gröbere Abweichung von der Norm. Beim Dünndarm-Ileus (Gruppe II) liegt der Wert dagegen gut doppelt so hoch. Wegen der sehr großen Streuung der Einzelwerte in dieser Gruppe ist der Unterschied allerdings weder gegenüber der Kontroll-Gruppe noch gegenüber der Gruppe mit Dickdarm-Ileus statistisch signifikant ($p > 0{,}05$). Eine Tendenz zeichnet sich hier aber deutlich ab.

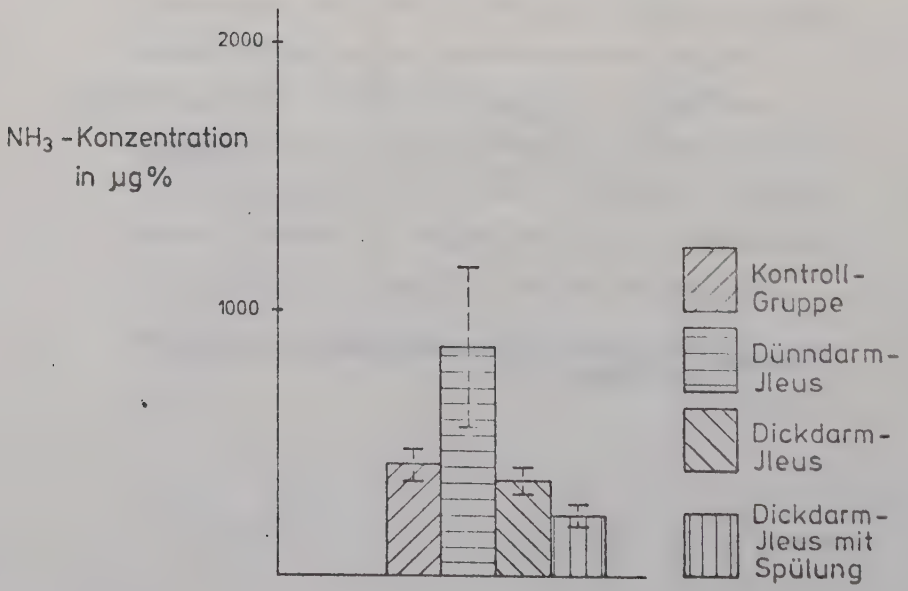

Abb. 5: Ammoniakkonzentration in der Aorta.

Ammoniak-Konzentration (µg%) in der Aorta							
Tier-Gruppe	Mittelwert	n	p	p	p	p	p
Kontroll-Gruppe	419 ± 59	15	>0,05	>0,2	<0,025	>0,05	>0,05
Dünndarm-Ileus	865 ± 304	15					
Dickdarm-Ileus	360 ± 50	15					
Dickdarm-Ileus m. Fistel u. Spülung	233 ± 45	8					

Tabelle 2: Ammoniakkonzentration in der Aorta. Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanzen.

Im Gegensatz dazu ist bei der Gruppe mit Dickdarm-Ileus und zusätzlicher Spülung durch Dickdarmfisteln eine deutliche Erniedrigung der mittleren Ammoniakkonzentrationen zu beobachten. Der Unterschied ist gegenüber der Kontroll-Gruppe signifikant, nicht jedoch im Vergleich zu der Gruppe mit alleinigem Dickdarm-Ileus ($p > 0{,}05$), da deren Mittelwerte geringfügig unter denen der Kontroll-Gruppe liegen. Die Tendenz ist aber auch hier deutlich erkennbar.

c. Beim Vergleich der mittleren venösen Ammoniakkonzentrationen sind die Unterschiede weniger augenfällig (Abb. 6, Tab. 3).

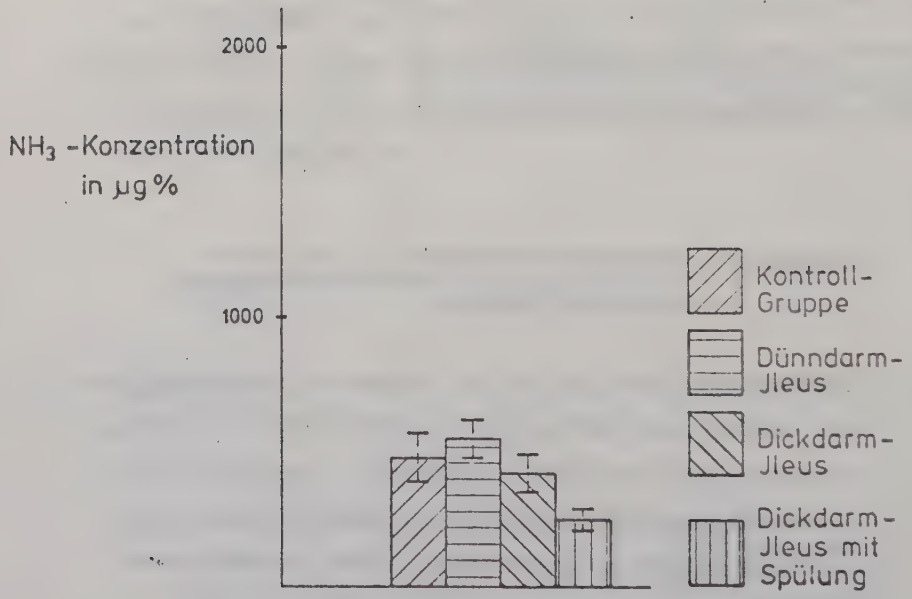

Abb. 6: Ammoniakkonzentration in der V. cava inferior.

Ammoniak-Konzentration (µg%) i. d. V. cava inf.							
Tier-Gruppe	Mittelwert	n	p	p	p	p	p
Kontroll-Gruppe	477 ± 90	15	>0,25	>0,3	<0,05	>0,1	<0,05
Dünndarm-Ileus	547 ± 68	16					
Dickdarm-Ileus	421 ± 70	15					
Dickdarm-Ileus m. Fistel u. Spülung	252 ± 41	10					

Tabelle 3: Ammoniakkonzentration in der V. cava inferior. Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanzen.

Weder beim Dünndarm- noch beim Dickdarm-Ileus findet sich eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Norm oder untereinander. Dagegen ist der Wert der Gruppe mit Dickdarm-Ileus und zusätzlicher Spülung durch Dickdarmfisteln gegenüber der Norm und auch gegenüber der Gruppe mit alleinigem Dickdarm-Ileus signifikant erniedrigt.

g. Es wurde bereits betont, daß in allen Gruppen die Ammoniakkonzentration in der Pfortader am höchsten liegt. Gleichzeitig finden sich hier auch die größten Unterschiede der einzelnen Gruppen untereinander (Abb.7, Tab.4).

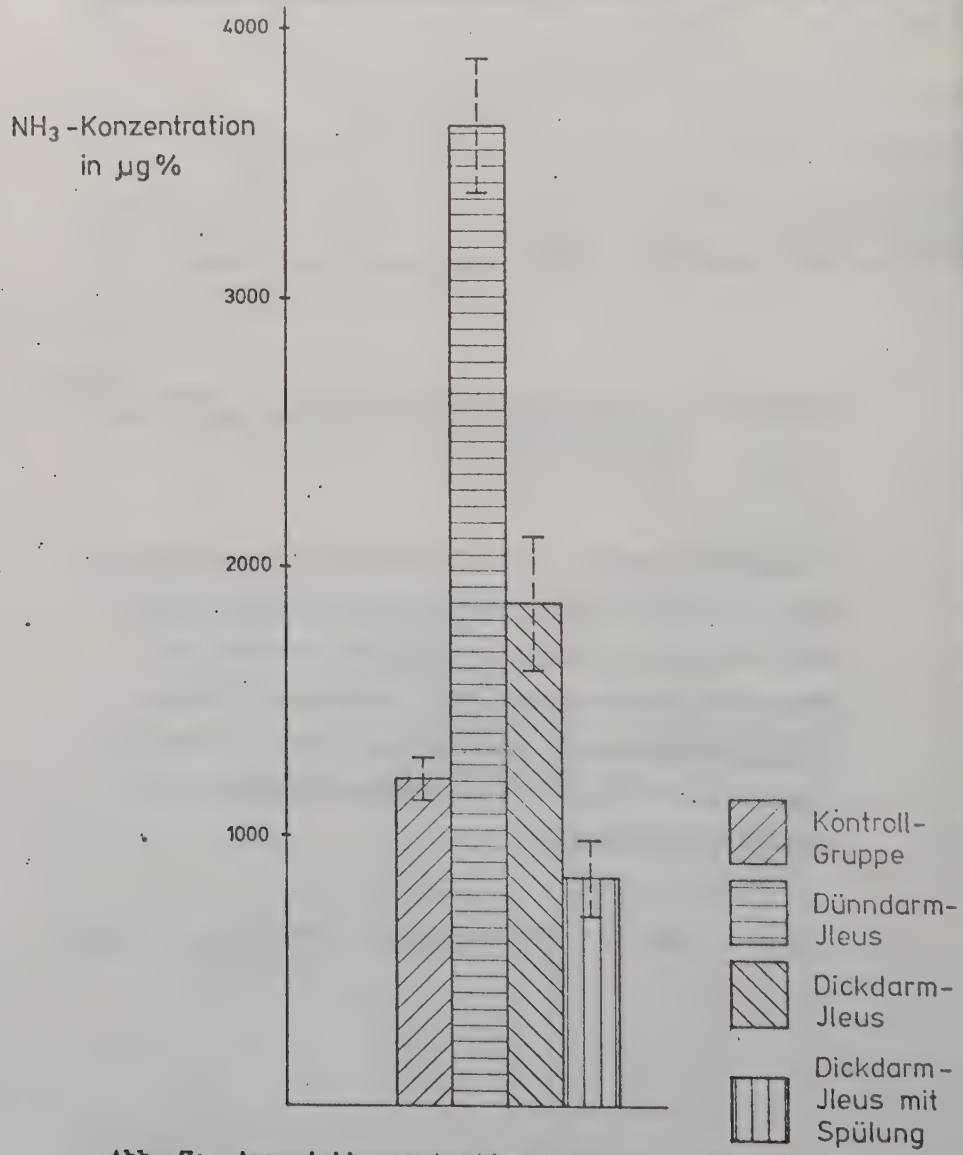

Abb. 7: Ammoniakkonzentration in der V. portae.

Ammoniak-Konzentration (µg%) i. d. V. portae

Tier-Gruppe	Mittelwert	n	p	p	p	p	p
Kontroll-Gruppe	1211 ± 79	15	<0,01	<0,01	<0,025	<0,01	<0,01
Dünndarm-Ileus	3624 ± 254	18					
Dickdarm-Ileus	1856 ± 247	15					
Dickdarm-Ileus m. Fistel u. Spülung	844 ± 139	10					

Tabelle 4: Ammoniakkonzentration in der V. portae. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen.

Beim Dünndarm-Ileus klettert die Konzentration auf etwa das Dreifache der Norm und erreicht damit den absolut höchsten Wert dieser Untersuchungsreihe. Beim Dickdarm-Ileus ist der Anstieg weniger ausgeprägt, beträgt aber immer noch etwa 5o % des Normalwertes und ist damit ebenfalls hochsignifikant, ebenso wie der Unterschied gegenüber dem Dünndarm-Ileus. Beim Dickdarm-Ileus mit zusätzlicher Spülung durch Dickdarmfisteln zeigt sich eine Erniedrigung der mittleren Ammoniakkonzentration, die gegenüber der Norm, erst recht aber gegenüber dem alleinigen Dickdarm-Ileus hochsignifikant ist.

2. Ergebnisse der Leberdurchblutungsmessung.

Die Einzel- und Mittelwerte der T_{10}-Zeit für die verschiedenen Gruppen sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Der Mittelwert der Kontroll-Gruppe beträgt 4,1 ± 0,2 Minuten. Der entsprechende Wert der Gruppe mit Dünndarm-Ileus ist mit 5,8 ± 1,3 Minuten deutlich erhöht. Allerdings fällt in dieser Gruppe ein

Messung der Leberdurchblutung mit Au^{198}												
	T_{10}-Zeit (min)											
Tier-Gruppe	Einzelwerte											Mittelwert
Kontroll-Gruppe	4,3	3,8	3,8	3,9	3,6	4,2	3,0	4,3	4,0	5,3	5,0	4,1 ± 0,19
Dünndarm-Ileus	4,9	12,1	4,2	4,1	5,0	4,7						5,8 ± 1,26
Dickdarm-Ileus	4,4	3,9	3,9	4,7	3,4	3,4	3,8	4,4	3,8	3,7		3,9 ± 0,14

Tabelle 5: T_{10}-Zeit. Einzel- und Mittelwerte mit Standardabweichung.

Einzelwert mit 12,1 Minuten vollkommen aus dem Rahmen, während alle übrigen Werte zwischen 4,1 und 5,0 Minuten liegen. Der Wert wurde trotzdem mitberücksichtigt, da weder der Versuchsablauf noch die

Obduktion noch auch die mehrfach kontrollierten Messungen Hinweise für einen versuchsfremden Störfaktor erbrachten.

Die mittlere T_{10}-Zeit der Gruppe mit Dickdarm-Ileus ist gegenüber der Norm mit 3,9 ± 0,1 Minuten nur ganz geringfügig verkürzt. Diese Differenz ist bei weitem nicht signifikant.

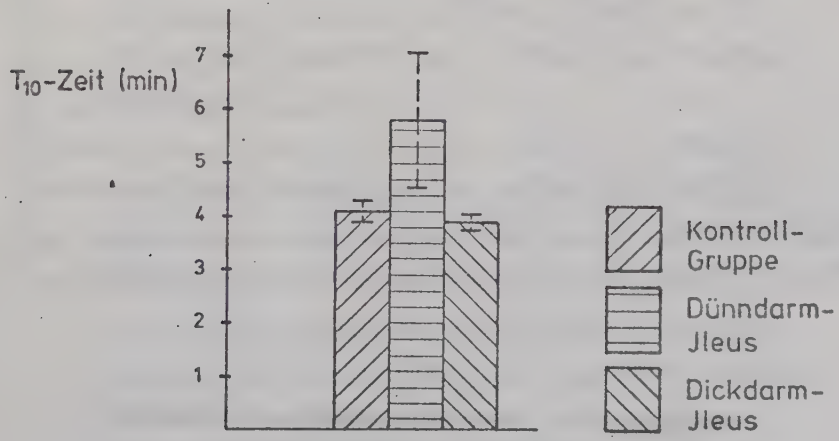

Abb. 8: T_{10}-Zeit.

Bei der Gegenüberstellung der mittleren T_{10}-Zeiten (Abb. 8, Tab. 6) zeigt es sich, daß die Verlängerung beim Dünndarm-Ileus sowohl gegenüber der Kontroll-Gruppe als auch gegenüber dem Dickdarm-Ileus statistisch signifikant ist. Die geringe Verkürzung beim Dickdarm-Ileus gegenüber der Norm erweist sich dagegen als nicht signifikant.

Messung der Leberdurchblutung mit Au^{198}			
Tier-Gruppe	Mittelwert der T_{10}-Zeit (min)	n	p
Kontroll-Gruppe	4,1 ± 0,19	11	
Dünndarm-Ileus	5,8 ± 1,26	6	< 0,05
Kontroll-Gruppe	4,1 ± 0,19	11	
Dickdarm-Ileus	3,9 ± 0,14	10	> 0,2
Dünndarm-Ileus	5,8 ± 1,26	6	
Dickdarm-Ileus	3,9 ± 0,14	10	< 0,05

Tabelle 6: T_{10}-Zeit. Mittelwerte mit Standardabweichung, Signifikanzen.

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1. Besprechung der Ergebnisse der Ammoniakbestimmung.

a. Pfortader.

Unter allen Versuchsbedingungen der vorliegenden Untersuchung lag die Ammoniakkonzentration in der V. portae sehr deutlich über den in der Peripherie gemessenen Werten. Damit wird eine lange zurückliegende Beobachtung von FOLIN und DENIS (22) bestätigt und gleichzeitig eindrucksvoll bekräftigt, daß der Darm der Hauptbildungsort für Ammoniak ist, und daß die Leber bei seiner Entgiftung die Hauptrolle spielt (8, 25, 41, 48).

Nach einem Okklusions-Ileus von 66 Stunden Dauer kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Ammoniakkonzentration in der Pfortader. Dieser Anstieg kann nur erklärt werden durch eine vermehrte Ammoniakbildung oder eine verstärkte Resorption von Ammoniak im Ileus-Darm oder durch diese beiden Faktoren gleichzeitig.

HIBBARD und KREMEN (28) fanden im flüssigen Darminhalt von Hunden nach tiefer Dünndarm-Okklusion vermehrt flüchtige Basen, die zur Hälfte aus

Ammoniak bestanden. BORNSIDE und Mitarbeiter (10) konnten zeigen, daß es im Ileus-Darm zu einer starken Keimvermehrung kommt. Da Ammoniak hauptsächlich durch Einwirkung bakterieller Ureasen auf das Nahrungseiweiß entsteht, kann somit kein Zweifel bestehen, daß die Ammoniakproduktion tatsächlich gesteigert ist.

Die Frage nach der Resorption läßt sich nicht schlüssig beantworten. HIBBARD und KREMEN (28) fanden die Resorption von Ammoniak im Normaldarm gesteigert, wenn der Darminhalt alkalinisiert wurde. Andererseits fanden sie den Inhalt des Ileus-Darms meist stark basisch. Es wurde aber bereits in der Einleitung darauf hingewiesen, daß zur Frage der Resorption des Ileus-Darms ganz allgemein sehr widersprüchliche Untersuchungsergebnisse vorliegen. Unabhängig hiervon kann festgestellt werden, daß jedenfalls eine Resorption stattfinden muß, denn anders kann der Anstieg des Ammoniakspiegels nicht erklärt werden.

Unter den geschilderten Versuchsbedingungen ist der portale Ammoniakanstieg bei der tiefen Dünndarm-Okklusion wesentlich stärker ausgeprägt als bei der

tiefen Dickdarm-Okklusion. Eine Erklärung hierfür kann, auch vermutungsweise, nicht gegeben werden.

Es soll aber darauf hingewiesen werden, daß hier eine Korrelation zur Schwere des Krankheitsbildes besteht. Der Allgemeinzustand der Kaninchen am Ende der Versuchsdauer war beim Dünndarm-Ileus regelmäßig schlechter als beim Dickdarm-Ileus. Entsprechend war auch die Mortalität vor Ablauf der Versuchsdauer in der Gruppe mit Dünndarm-Ileus sehr viel höher. Aus der Klinik ist ja ebenfalls bekannt, daß der Verlauf beim Dünndarm-Ileus rascher und schwerer ist als beim Dickdarm-Ileus (19, 33, 46).

Natürlich soll hier nicht der Versuch unternommen werden, allein die Höhe des Ammoniakspiegels für die Schwere des Krankheitsbildes verantwortlich zu machen. Trotzdem erscheint es nicht ausgeschlossen, daß hier ein gewisser Kausalzusammenhang besteht. Diese Auffassung wird auch von MANSBERGER und Mitarbeitern (37) auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse vertreten, zumindest für das Terminalstadium der Ileuskrankheit.

Bisher wurde noch nicht erörtert, ob der Ammoniakanstieg nicht vielleicht auch Folge eines Konzentrationseffektes sein könne, bedingt durch Flüssig-

keitsverlust in den Darm bei vermehrter Sekretion und gestörter Resorption (11, 33, 58). In den vorliegenden Versuchen hatten die Tiere zwar freien Zugang zu Futter und Wasser, eine parenterale Substitution erfolgte jedoch nicht, so daß nicht ausgeschlossen werden kann, daß tatsächlich eine Bluteindickung eingetreten ist. Die später noch eingehender zu besprechenden Ergebnisse der Leberdurchblutungsmessungen machen dies wenig wahrscheinlich. Außerdem konnten MANSBERGER und Mitarbeiter (37) zeigen, daß trotz adäquater Volumensubstitution mit Vollblut und Elektrolytlösungen der Anstieg der Ammoniakkonzentration in der Pfortader beim Ileus-Versuch am Hund unvermindert steil erfolgte.

b. Periphere Gefäße.

Bei den Normal-Tieren liegen arterielle und venöse Ammoniakkonzentration auf annähernd gleichem Niveau. Der venöse Wert übertrifft den arteriellen nur geringfügig, die Differenz ist auch nicht annähernd signifikant. Ein qualitativ ähnliches Verhalten der peripheren Ammoniakkonzentrationen findet sich auch beim Dickdarm-Ileus und beim Dickdarm-Ileus mit zusätzlicher Spülung durch Dickdarmfisteln,

wobei im letztgenannten Fall die absoluten Werte signifikant niedriger sind. Dieses Verhalten deutet darauf hin, daß normalerweise und bei ausreichender Ammoniakentgiftung der Leber arterielle und venöse Ammoniakkonzentration gleich groß sind. Insoweit besteht auch Übereinstimmung mit dem Schrifttum (37, 41).

Beim Dünndarm-Ileus findet man unter den gewählten Versuchsbedingungen die Ammoniakkonzentration im peripheren Blut erhöht. Dies betrifft vor allem den arteriellen Wert, der im Mittel etwa das Doppelte der Norm erreicht, wobei die Einzelwerte allerdings stark streuen. Der venöse Wert ist vergleichsweise nur mäßig erhöht. In dieser Gruppe findet sich gleichzeitig die weitaus höchste portale Ammoniakkonzentration. Der Schluß erscheint zwingend und berechtigt, daß die Leber unter diesen Bedingungen die große Ammoniakflut nicht bewältigen kann und teilweise unentgiftet passieren lassen muß, woraus zunächst eine Überschwemmung der arteriellen Strombahn resultiert.

Bei erhöhtem arteriellen Ammoniakspiegel können insbesondere Muskulatur und Hirngewebe Ammoniak aufnehmen, während die Nieren nur einen geringen Teil

zu eliminieren vermögen (8, 25, 48). Eine arteriovenöse Differenz war also von vornherein zu erwarten. Sie ist als Zeichen einer Ammoniakaufnahme in den peripheren Geweben, also auch im Gehirn, zu werten. Die Annahme, daß Ammoniak an der Entstehung des komatösen Bildes im Endstadium der Ileuskrankheit beteiligt sei (37), erfährt unter diesem Gesichtspunkt eine weitere Stützung.

c. Beeinflussung der Ammoniakkonzentration beim Dickdarm-Ileus durch zusätzliche Spülung über Dickdarmfisteln.

Bei den Tieren der Gruppe IV waren zusätzlich zur Anal-Okklusion je eine hohe und tiefe Dickdarmfistel angelegt worden, über die der Dickdarm während der 66-stündigen Versuchsdauer insgesamt viermal mit je 250 ml Ringer-Lösung durchspült wurde. Sinn dieser Maßnahme war es, der Bakterienflora des Dickdarms weitgehend das Substrat zur Ammoniakbildung zu entziehen, nämlich den eiweißhaltigen Darminhalt. Gleichzeitig wurde natürlich auch eine Keimverdünnung bewirkt. Dagegen war eine Dekompression des Darms primär nicht beabsichtigt, wenngleich sie sich

als unvermeidliche Begleiterscheinung der Spülungen einstellen mußte. Die Fisteln wurden aber im Intervall zwischen den Spülungen stets sorgfältig verschlossen gehalten.

Bereits im Abschnitt über die Methodik wurde darauf hingewiesen, daß in dieser Gruppe eine besonders hohe Mortalität zu verzeichnen war. Verantwortlich dafür war in jedem Fall eine Darmperforation in dem Bereich, wo die Fisteln angelegt worden waren. Es handelte sich hier offenbar um die Folge eines zu hohen Spüldruckes, also eines methodischen Fehlers. Dagegen befanden sich am Ende der Versuchsdauer alle überlebenden Tiere in auffallend gutem Allgemeinzustand, besonders auch unter Berücksichtigung des wesentlich größeren Operationstraumas im Vergleich zu den anderen Gruppen.

Die Ammoniakwerte lagen bei dieser Gruppe im Mittel sowohl in der Pfortader als auch in der Peripherie nicht nur unter den beim alleinigen Dickdarm-Ileus gemessenen, sondern sogar signifikant unter den mittleren Normalwerten. Der erniedrigte Pfortaderwert deutet darauf hin, daß durch die Dickdarmspülungen tatsächlich eine wirksame Reduzierung der

Darmflora und Substrates erreicht wurde, so daß der Darm bei herabgesetzter Produktion auch nur geringere Mengen Ammoniak resorbieren konnte.

Gleichzeitig zeigen die verminderten peripheren Werte, daß offenbar die Leber unter diesen Umständen einen relativ größeren Anteil des anflutenden Ammoniaks entgiftet. Demnach erscheint die Festlegung eines Normalwertes für die Ammoniakkonzentration im peripheren Blut problematisch, da dieser offensichtlich nicht durch entsprechende Regulationsmechanismen konstant erhalten wird, sondern weitgehend von der intestinalen Ammoniakproduktion abhängt. Die annähernd gleichen peripheren Werte bei deutlich verschiedenen Pfortaderkonzentrationen in der Kontroll-Gruppe und in der Gruppe mit alleinigem Dickdarm-Ileus könnten dann dahingehend gedeutet werden, daß es sich hierbei um eine obere Normgrenze handelt, die solange nicht überschritten wird, als die Entgiftungskapazität der Leber dies verhindern kann.

Die Ergebnisse in dieser Gruppe offenbaren aber noch etwas sehr Wichtiges. Durch Dickdarmspülungen ist es möglich, die Leber wirksam zu entlasten, jeden-

falls soweit es die Ammoniakentgiftung betrifft. Dies scheint für den Verlauf des Ileus nicht unwichtig zu sein. HIBBARD und KREMEN fanden im Ileus-Darm von eiweißfrei ernährten Hunden weniger Ammoniak, ihre Überlebenszeit war deutlich verlängert. Durch eine reine Fleisch-Diät wurde das genaue Gegenteil erzielt, jeweils im Vergleich zu Tieren, die eine Mischkost erhalten hatten (28).

Während hier das Substratangebot für die intestinale Ammoniakproduktion variiert wurde, schalteten MANSBERGER und Mitarbeiter durch Vorbehandlung mit Antibiotica die Darmflora aus. Sie konnten zeigen, daß im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren ein signifikanter Ammoniakanstieg in der Pfortader im Verlauf eines Strangulations-Ileus ausbleibt, während die Überlebenszeit wiederum deutlich verlängert ist (37).

Viele andere Autoren betonen ebenfalls die protektive Bedeutung von Antibiotica für den Verlauf des Ileus, ohne indessen die Wirkung auf die Ammoniakproduktion hervorzuheben (4, 15, 16, 4o, 43).

2. Besprechung der Ergebnisse der Leberdurchblutungsmessung.

Im Abschnitt über die Methodik wurde bereits ausgeführt, daß nicht die Leberdurchblutung selbst, sondern als Parameter die T_{10}-Zeit bestimmt wurde. Diese ist der Leberdurchblutung umgekehrt proportional.

Die vorliegenden Messungen zeigen, daß nach 66-stündiger tiefer Dickdarm-Okklusion die T_{10}-Zeit praktisch unverändert ist. Die mittlere Verkürzung um o,2 Minuten gegenüber der Norm ist statistisch bei weitem nicht signifikant. Dagegen findet sich nach 66-stündiger tiefer Dünndarm-Okklusion eine deutliche, trotz starker Streuung der Einzelwerte signifikante Verlängerung der T_{10}-Zeit. Die Leberdurchblutung ist in dieser Gruppe also signifikant gegenüber der Norm vermindert. Hierfür können zwei Erklärungen herangezogen werden:

1. Im Verlauf des Ileus infolge tiefer Dünndarm-Okklusion entwickelt sich innerhalb von 66 Stunden ein Schockzustand, der zu einer Minderdurchblutung der Leber führt. Daß die Leberdurchblutung im Schock frühzeitig betroffen ist, ist durch eine Vielzahl von Untersuchungen belegt (1, 21, 24).

2. Im Verlauf des Ileus infolge tiefer Dünndarm-Okklusion kommt es innerhalb von 66 Stunden zu einer derartigen Steigerung des Darminnendruckes, daß es über eine Kompression der Darmvenen mit Abflußbehinderung ebenfalls zur Minderdurchblutung der Leber kommt. KÜMMERLE rückt die venöse Stauung bei erhaltenem arteriellen Zufluß ganz in den Mittelpunkt seiner pathophysiologischen Überlegungen (33). KOTTER beobachtete an Hunden bei einer über längere Zeit aufrechterhaltenen Darminnendrucksteigerung eine Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens im mesenterialen Stromgebiet und eine Verminderung des Blutstromzeitvolumens in der A. mesenterica superior (32). Diese sei nicht Folge, sondern Ausgangspunkt für ein Schockgeschehen im Sinne des sogenannten AMS-Schocks.

Die vorliegenden Ergebnisse erlauben keine direkte Stellungnahme zu der Frage, welcher der beiden beschriebenen Mechanismen für die gefundene Minderdurchblutung der Leber bei tiefer Dünndarm-Okklusion verantwortlich ist. Nach den Untersuchungen von WANGENSTEEN ist der Druckanstieg im Darmlumen

beim Dickdarm-Ileus stärker ausgeprägt als beim Dünndarm-Ileus, wobei der tiefe Dünndarm-Verschluß eine Mittelstellung einnimmt (58). Gerade beim Dickdarm-Ileus konnte in der vorliegenden Untersuchung keine Einschränkung der Leberdurchblutung nachgewiesen werden. Daraus könnte man schließen, daß die Minderdurchblutung bei den Tieren mit tiefer Dünndarm-Okklusion auf das Konto eines während der Messung bereits manifesten Schockzustandes geht. Der schlechte Allgemeinzustand und die hohe Mortalität der Tiere in dieser Gruppe könnten zur Stützung dieser Auffassung beitragen.

Andererseits darf man bei diesen Überlegungen den Zeitfaktor nicht unberücksichtigt lassen. Ein kürzerer Schlauch (Dünndarm-Ileus) wird eher prall gefüllt sein als ein längerer (Dickdarm-Ileus). Demnach erscheint es logisch, daß bei tiefer Dünndarm-Okklusion eine Überdehnung des Darmes mit Steigerung des Innendruckes früher einsetzt als bei tiefer Dickdarm-Okklusion. Bei Zutreffen dieser Annahme wäre dann am Ende der 66-stündigen Versuchsdauer bei den Tieren mit tiefer Dickdarm-Okklusion die Leberdurchblutung noch nicht vermindert.

3. Schlußfolgerungen hinsichtlich der Entgiftungsfunktion der Leber beim Okklusions-Ileus.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eindeutig, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen die Ammoniakentgiftung der Leber beim Dickdarm-Ileus ungestört verläuft. Bei unveränderter Leberdurchblutung wird der mit dem Pfortaderblut in erhöhter Konzentration anflutende Ammoniak so weitgehend entgiftet, daß die Konzentration in der Peripherie im gleichen Bereich wie bei der Kontroll-Gruppe liegt.

Ganz anders beim Dünndarm-Ileus. Hier erreicht die Ammoniakkonzentration in der Pfortader im Mittel etwa die doppelte Höhe wie beim Dickdarm-Ileus. Gleichzeitig wird die Leberdurchblutung vermindert gefunden. Beide Faktoren gemeinsam haben zur Folge, daß nunmehr die Entgiftungskapazität der Leber für Ammoniak überschritten wird. Dies manifestiert sich in einem Anstieg vor allem der arteriellen, aber auch der peripher-venösen Ammoniakkonzentration.

Das Überschreiten der Entgiftungskapazität allein infolge eines überhöhten Substratangebotes kann

nicht als Zeichen einer gestörten Entgiftungsfunktion gewertet werden.

MATZANDER und SCHÖNDORF haben in ihren Untersuchungen die große Bedeutung des portalen Durchströmungsanteiles für die Ammoniakentgiftung in der Leber herausgestellt (38). Die Unterbindung des Pfortaderstammes hatte eine verzögerte Ammoniakentgiftung bei verminderter Leberdurchblutung zur Folge, das betroffene Lebergewebe wies einen verminderten Sauerstoffverbrauch als Zeichen einer energetischen Insuffizienz auf.

In der vorliegenden Untersuchung ist in der Gruppe mit Dünndarm-Ileus die Leberdurchblutung gleichfalls herabgesetzt. Danach erscheint in dieser Gruppe eine Störung der Entgiftungsfunktion der Leber für Ammoniak wahrscheinlich.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend werden die vier großen Ileus-Theorien kurz dargestellt sowie die Physiologie des Ammoniakstoffwechsels und der Leberdurchblutung in ihren Grundzügen besprochen.

Um Aufschlüsse über das Verhalten der Ammoniakkonzentration im portalen und peripheren Blut und über die Leberdurchblutung beim Okklusions-Ileus verschiedener Lokalisation zu erhalten, wurden Untersuchungen an insgesamt 85 Kaninchen durchgeführt. Diese wurden in sieben Gruppen eingeteilt. Die Gruppen I und V dienten jeweils als Kontrollen. Bei den Gruppen II und VI wurde eine tiefe Dünndarm-Okklusion, bei den Gruppen III und VII eine tiefe Dickdarm-Okklusion angelegt. Bei der Gruppe IV wurden zusätzlich zur tiefen Dickdarm-Okklusion je eine hohe und tiefe Dickdarmfistel angelegt, durch die der Dickdarm während der Versuchsdauer viermal mit Ringer-Lösung durchspült wurde. Die Okklusionsdauer betrug in allen Fällen 66 Stunden.

Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Blut der Aorta, V. cava inferior und V. portae bei den Tieren der Gruppen I bis IV, jeweils am Ende der Versuchsdauer.

2. Bestimmung der T_{10}-Zeit als Parameter für die Leberdurchblutung mit Hilfe der Radiogold-Clearance bei den Tieren der Gruppen V bis VII, ebenfalls am Ende der Versuchsdauer.

Auf die gestellten Fragen ergeben sich folgende Antworten:

1. Nach 66-stündiger Darm-Okklusion steigt die Ammoniakkonzentration in der Pfortader signifikant an. Dies ist als Zeichen einer gesteigerten Ammoniakproduktion und -resorption im Ileus-Darm aufzufassen.

2. Eine signifikante Zunahme der Ammoniakkonzentration im peripheren Blut findet sich unter den gewählten

Versuchsbedingungen nur bei tiefer Dünndarm-Okklusion. Eine arterio-venöse Differenz ist nachweisbar, jedoch nicht signifikant. Sie spricht für eine Aufnahme von Ammoniak in der Peripherie, also auch im Gehirn. Es erscheint danach wahrscheinlich, daß Ammoniak an der Entwicklung des komatösen Zustandsbildes im Endstadium der Ileus-Krankheit beteiligt ist.

3. Die portale Ammoniakkonzentration ist unter den gewählten Versuchsbedingungen beim Dünndarm-Ileus etwa doppelt so hoch wie beim Dickdarm-Ileus. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Es besteht aber eine Beziehung zum Allgemeinzustand der Tiere. Die peripheren Ammoniakkonzentrationen sind nur beim Dünndarm-Ileus erhöht.

4. Dickdarmspülungen beim Dickdarm-Ileus bewirken eine Abnahme der Ammoniakkonzentration im portalen und peripheren Blut. Die Werte liegen signifikant unter den bei alleinigem Dickdarm-

Ileus und selbst bei der Kontroll-Gruppe ermittelten Konzentrationen. Die Abnahme der Ammoniakkonzentration ist Folge einer Verdünnung der Darmflora und ihres Substrates, so daß eine verminderte Ammoniakproduktion resultiert. Eine wirksame Entlastung der Leber hinsichtlich der Ammoniakentgiftung ist auf diese Weise möglich.

5. Die Leberdurchblutung ist unter den gewählten Versuchsbedingungen nur bei tiefer Dünndarm-Okklusion vermindert. Die vorliegenden Ergebnisse erlauben keine Entscheidung darüber, ob diese Verminderung Folge eines Schockzustandes oder eines erhöhten Darminnendruckes ist.

6. Beim Dünndarm-Ileus liegt unter den gewählten Versuchsbedingungen in der Pfortader die stärkste Erhöhung der Ammoniakkonzentration der gesamten Untersuchungsreihe vor. Die erhöhten Ammoniak-spiegel in der Peripherie könnten deshalb lediglich als Ausdruck einer Überschreitung der Entgiftungskapazität der Leber interpretiert

werden. Die gleichzeitig nachweisbare Minderdurchblutung der Leber läßt jedoch auf eine energetische Insuffizienz der Leber und damit auch auf eine gestörte Entgiftungsfunktion unter diesen Bedingungen schließen.

VII. SCHRIFTTUM

1. ALLGÖWER, M., und U.F. GRUBER: Die Rolle von Leber und Darm im Schock. Schweiz.med.Wschr. 95, 1o87 (1965)

2. AMUNDSEN, E.: Studies on a toxicity-enhancing factor in fluid from experimentally strangulated intestinal loops in the rat. J.surg.Res. 4, 531 (1964)

3. AMUNDSEN, E., and T. MIDTVEDT: The toxicity of fluid from experimentally strangulated loops in the rat. J.surg.Res. 4, 3o6 (1964)

4. BARNETT, W.O., G. TRUETT, R. WILLIAMS, and J. CROWELL: Shock in strangulation obstruction: Mechanism and management. Ann.Surg. 157, 747 (1963)

5. BECHER, E.: Intestinale Autointoxikation. Erg.d.ges.Med. 18, 459 (1933)

6. BECKER, W.F., CH.E. DAVIS, and E.P. LEHMANN: Intestinal obstruction. Ann.Surg. 131, 385 (195o)

7. BELLIS, C.J., W.P. LARSON, and B. STEVENS: The impermeability of the viable obstructed bowel of dogs to clostridium and botulinum toxin. Surg. 6, 9o1 (1939)

8. BESSMANN, S.P.: Ammonia metabolism in animals. In: Mc ELROY and GLASS: Organic nitrogen metabolism. Baltimore, The John Hopkins Press, 1956

9. BIEBL, M.: Die Autointoxikation durch die Phenol-Indolkörper. Dtsch.Zschr.Chir. 218, 135 (1929)

1o. BORNSIDE, G.H., C.E. FLOYD, and I. COHN jr.: Clostridium sordelli toxin in strangulation obstruction: Further studies of serial changes of intestinal contents. J.surg.Res. 4, 233 (1964)

11. BRAUN, W., und H. BORUTTAU: Experimental kritische Untersuchungen über den Ileustod. Dtsch.Zschr.Chir. 96, 544 (19o8)

12. BRAUN, W., und W. WORTMANN: Der Darmverschluß. Springer, Berlin 1924

13. BROBMANN, G.: Vergleichende Untersuchungen zur Endotoxinwirkung und Pathophysiologie des Ileus. Diss. Marburg 1968

14. CARLSON, H.A., F.W. LYNCH, and O.H. WANGENSTEEN: Observations in transfusion of portal blood from dogs with intestinal obstruction to normal recipients. Proc.Soc.Exper.Biol.and Med. 27, 676 (193o)

15. COHN, I. jr., M. ATIK, and J.C. WERNER: Strangulation obstruction: Combined arterial and venous strangulation. Surg. 48, 1oo6 (196o)

16. COHN, I. jr., A. GELB, and H.R. HAWTHORNE: Strangulation obstruction: The effect of pre- and postoperative antibacterial agents. Ann.Surg. 138, 748 (1953)

17. COHN, I. jr., and H.R. HAWTHORNE: The role of clostridium welchii in strangulation obstruction. Ann.Surg. 134, 999 (1951)

18. COHN, I. jr., H.R. HAWTHORNE, P. NEMIR, and D.L. DRABKIN: Studies in strangulation obstruction, Part. III. Recovery of an abnormal hemin pigment in the human. Arch.Surg. 66, 126 (1953)

19. DICK, W.: Die Pathophysiologie des Ileus. In: DIEBOLD, O., H. JUNGHANNS und L. ZUKSCHWERDT: Klinische Chirurgie für die Praxis. Thieme, Stuttgart 1962

20. DRAPANAS, T., D.N. KLUGE, and W.G. SCHENK: Measurement of hepatic blood flow by bromsulphalein and by the electromagnetic flowmeter. Surg. 48, 1017 (1960)

21. FINE, J.: Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks. In: v. EULER, U.S. und K.D. BOCK (Hrsg.): Schock, Pathogenese und Therapie. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962

22. FOLIN, O., und W. DENIS: Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue origin and significance of the ammonia in the portal blood. J.biol.chem. 11, 161 (1912)

23. GILBERT, R.P.: Die Bedeutung von Endotoxinen für die Aufrechterhaltung des Schocks. In: v. EULER, U.S. und K.D. BOCK (Hrsg.): Schock, Pathogenese und Therapie. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962

24. GRUBER, [illegible]: Intestinal [illegible]toren im Schock: Darmtoxine. Arch.klin.Chir. 3[illegible], 9o9 (1967)

25. HAEFELY, W., A. HÜRLIMANN, und H. STAUB: Zur Pathophysiologie des Ammoniakstoffwechsels. Bedeutung der bakteriellen Urease-Wirkung für die Hyperammoniämie bei portokavalem Shunt. Med.Klin. 57, 696 (1962)

26. HAEREM, S., G.M. DACK, and H. WILSON: Acute intestinal obstruction. I. The role of bacteria in closed jejunal loops. Surg. 3, 333 (1938)

27. HAEREM, S., G.M. DACK, and L.R. DRAGSTEDT: Acute intestinal obstruction. II. The permeability of obstructed bowel segments of dogs to clostridium botulinum toxin. Surg. 3, 339 (1938)

28. HIBBARD, J.S., and A.J. KREMEN: Effect of the volatile base in fluid intestinal contents of dogs with low intestinal obstruction. Surg. 3, 325 (1938)

29. HILL, F.C., and M.E. STONER: The toxicity of intestinal content and the transudate from an obstructed loop. Surg.10, 25o (1931)

30. KIRSTEN, E., C. GEREZ, und R. KIRSTEN: Eine enzymatische Mikrobestimmung des Ammoniaks, geeignet für Extrakte tierischer Gewebe und Flüssigkeiten. Biochem. Zschr. 337, 312 (1963)

31. KNIGHT, G.C., and D. SLOME: Strangulation. Brit.J.Surg. 23, 2o9 (1936)

32. KOTTER, A.: Das Verhalten des Mesenterialkreislaufs bei Veränderungen des intraluminären Dünndarmdrucks. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie des Obstruktionsileus. Habil.-Schrift der Universität des Saarlandes, 1970

33. KÜMMERLE, F.: Die chirurgischen Erkrankungen des Dünndarms. Enke, Stuttgart 1963

34. LAUFMANN, H., C.A. TANTURI, and W.E. FURR: Attempts at detection of lecithinase in the blood and lymph following intestinal strangulation obstruction. Surg., Gynec. and Obst. 93, 292, (1951)

35. LIGHT, R.A.: The nature of the toxic material in closed loop intestinal obstruction: Identification of lysozymes. Surg. 3o, 195 (1951)

36. LILLEHEI, R.C., J.K. LONGERBEAM, and J.C. ROSENBERG: Das Wesen des irreversiblen Schocks: Seine Beziehungen zu Veränderungen im Bereich des Darms. In: v. EULER, U.S. und K.D. BOCK (Hrsg.):Schock, Pathogenese und Therapie. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962

37. MANSBERGER, A.R. jr., R.A. COOLEY, S.P. BESSMANN, and R.W. BUXTON: The origin and utilization of ammonia in strangulation obstruction of the small bowel. Ann.Surg. 15o, 88o (1959)

38. MATZANDER, U., und H. SCHÖNDORF: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des portalen Durchströmungsanteiles für die Entgiftung des Ammoniaks in der Leber. Bruns' Beitr.klin.Chir. 217, 262 (1969)

39. MORENO, A.H., A.R. BURCHELL, L.M. ROUSSELOT, W.F. PANTA, S.F. SLAFSKY, H.-J.BURKE: Portal blood flow in cirrhosis of the liver. J.clin.Invest. 46, 236 (1967)

40. MORTON, J.H., F.W. FURTH, J.R. HINSHAW, and J.A. SCHILLING: The use aureomycin in experimental obstruction. Ann.Surg. 134, 1oo7 (1951)

41. NELSON, R.M., and D. SELIGSON: Studies on blood ammonia in normal and shock states. Surg. 34, 1 (1953)

42. NEUMAYR, A., R. FALKNER, und H. VETTER: Die Bestimmung des Blutflusses durch die Leber mit kolloidalem radioaktivem Gold. Strahlentherapie, Sonderbd. 33, 23o (1955)

43. POTH, E.J., and J.N. MC CLURE: Intestinal obstruction. The protective action of sulfasuxidine and sulfathaladine to the ileum following vascular damage. Ann.Surg. 131, 159 (195o)

44. REIFFERSCHEID, M.: Neue Ergebnisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie des Darmverschlusses. Arch.klin.Chir. 273, 911 (1952-53)

45. REIFFERSCHEID, M.: Die heutige Kenntnis der Ileuspathophysiologie. Bruns' Beitr.klin.Chir. 189, 371 (1954)

46. REIFFERSCHEID, M.: Darmchirurgie. Thieme, Stuttgart 1962

47. REIFFERSCHEID, M.: Neue Gesichtspunkte zum dynamischen Ileus. Arch.klin.Chir. 308, 191 (1964)

48. SCHMID, M.: In: SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart 1970

49. SCHMIDT, F.H., und M. SCHWARZ: Über die enzymatische Ammoniakbestimmung im Blut. Klin.Wschr. 44, 591 (1966)

50. STAIB, I.: Zur Pathophysiologie des mechanischen Ileus. I. Experimentelle Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung des Kreislaufes und des intrazellulären Elektrolythaushaltes. Bruns'Beitr.klin.Chir. 212, 351 (1966)

51. TAUBERT, G.: Zur Pathophysiologie des Dünndarmileus. I. Mitteilung. Theoretische Betrachtungen zur Entstehung der Ileusintoxikation. Zbl.Chir. 88, 429 (1963)

52. TAUBERT, G., und H. SCHRÖDER: Zur Pathophysiologie des Dünndarmileus. II. Mitteilung. Tierexperimentelle Untersuchungen der Resorptionsverhältnisse des Dünndarms beim Ileus. Zbl. Chir. 88, 472 (1963)

53. TAUBERT, G., und H. SCHRÖDER: Zur Pathophysiologie des Dünndarmileus. III. Mitteilung. Tierexperimentelle Untersuchungen der Darmwanddurchlässigkeit beim Dünndarmileus. Zbl. Chir. 88, 478 (1963)

54. TYGSTRUP, N.K., K. WINKLER, M. MELLEMGARD, M. ANDREASEN: Determination of the hepatic arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery. J.clin.Invest. 41, 447 (1962)

55. VETTER, H., R. FALKNER, and A. NEUMAYR: The disappearance rate of colloidal radiogold from the circulatbn and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic objects. J.clin.Invest. 33, 1594 (1954)

56. WACHSMUTH, W.: Pathophysiologie und Klinik des Ileus. Arch.klin.Chir. 308, 143 (1964)

57. WALSER, M., and L.J. BODENLOS: Urea metabolism in man. J. clin. Invest. 38, 1617 (1959)

58. WANGENSTEEN, O.H.: Intestinal obstructions. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1955.

Herrn Prof.Dr.med.U. MATZANDER danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für die mannigfachen Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof.Dr. med. H. LÜDEKE, Herrn Prof.Dr.med. W. RUMMEL und Herrn Prof. Dr.med. G. HARBAUER danke ich vielmals für die gebotene Möglichkeit, die Arbeit auszuführen.

LEBENSLAUF

Am 21. Juli 1943 wurde ich, Wolfgang Zimmermann, als Sohn des Diplom-Ingenieurs Dietrich Zimmermann und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Wendt, in Bremen geboren.

1950 wurde ich in die Volksschule in Bremen-Oslebshausen aufgenommen. Im Herbst 1951 übersiedelte die ganze Familie aus beruflicher Veranlassung meines Vaters nach Villa Constitucion in Argentinien, wo ich bis zum Abschluß der fünften Klasse die dortige Volksschule besuchte.
1955 kehrte die Familie nach Deutschland zurück und siedelte sich in Berlin an. Ich wurde nun in die Lilienthal-Schule, Neusprachliches und Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium, in Berlin-Lichterfelde, eingeschult. An dieser Schule legte ich 1963 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester des gleichen Jahres nahm ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Medizin auf. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Frühjahr 1964, die Ärztliche Vorprüfung im Herbst 1965.
Das klinische Studium absolvierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, wo ich im Herbst 1968 die Ärztliche Prüfung ablegte.

Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 8 Monate in der Allgemeinpraxis des Herrn Dr.med. P. Drisch, Facharzt

für Innere Krankheiten, in Heusweiler/Saar, und je 4 Monate an der Internistischen und Chirurgischen Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses in Birkenfeld/Nahe.

Am 1. Mai 1970 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Von diesem Zeitpunkt an bin ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar tätig.

Am 31. März 1967 heiratete ich meine damalige Kommilitonin Eva Maria, geb. Demacker. Meine Frau ist heute ebenfalls als Assistenzärztin tätig.